

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirna Pavlović

**Mogući antiaritmički učinak višestruko nezasićenih
masnih kiselina**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirna Pavlović

**Mogući antiaritmički učinak višestruko nezasićenih
masnih kiselina**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Martine Lovrić-Benčić i predan na ocjenu u akademskog godini 2015/2016.

Mentor: prof.dr.sc. Martina Lovrić-Benčić

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

KV - kardiovaskularne

PUFA - višestruko nezasićene masne kiseline (eng. polyunsaturated fatty acids)

AF - fibrilacija atrijska (eng. atrial fibrillation)

MUFA - jednostruko nezasićene masne kiseline (eng. monounsaturated fatty acid)

AA - arahidonska ili eikozatetraenska kiselina (eng. arachidonic acid)

EPA - eikosapentaenojska kiselina (eng. eicosapentaenoic acid)

VF - ventrikularna fibrilacija (eng. ventricular fibrillation)

AMI - akutni infarkt miokarda (eng. acute myocardial infarction)

ATP - adenzin trifosfat (eng. adenosine triphosphate)

BSA - volovski serumski albumin (eng. bovine serum albumin)

ETYA - eikozatetraenojska kiselina (eng. eicosatetraenoic acid)

TTX - tetrodotoksin (eng. tetrodotoxin)

SCD - iznenadna srčana smrt (eng. sudden cardiac death)

CABG - ugradnja koronarne prenosnice (eng. coronary artery bypass graft surgery)

AV – atrioventrikularni (eng. atrioventricular)

VT - ventrikularna tahikardija (eng. ventricular tachycardia)

CV – kardioverzija (eng. cardioversion)

SSS - sindrom bolesnog sinusnog čvora (eng. sick sinus syndrome)

LV - lijevi ventrikul (eng. left ventricular)

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| SAŽETAK..... | |
| SUMMARY | |
| UVOD | 1 |
| PODJELA MASNIH KISELINA..... | 3 |
| UTJECAJ PREHRANE BOGATE OMEGA-3 VIŠENEZASIĆENIM MASNIM KISELINAMA NA ZDRAVLJE..... | 6 |
| PATOFIZIOLOGIJA ANTIARITMIČKOG UČINKA VIŠENEZASIĆENIH MASNIH KISELINA.. | 9 |
| Istraživanje McLennana i Charnocka..... | 9 |
| Mehanizam kontrakcije srčanih stanica | 9 |
| Hipoteza Alexandera Leafa..... | 10 |
| UTJECAJ VIŠENEZASIĆENIH MASNIH KISELINA NA FIBRILACIJU ATRIJA..... | 20 |
| NAŠA ISKUSTVA | 23 |
| ZAKLJUČAK | 25 |
| ZAHVALA..... | 26 |
| LITERATURA..... | 27 |
| ŽIVOTOPIS | 34 |

SAŽETAK

Mogući antiaritmički učinak višestruko nezasićenih masnih kiselina

Autor: Mirna Pavlović

Višestruko nezasićene masne kiseline svakodnevno su sastojak naše prehrane. S godinama je uočen njihov blagotvoran učinak kod kardiovaskularnih bolesnika. Broj kardiovaskularnih bolesnika iz dana u dan sve više raste te višestruko nezasićene masne kiseline postaju uz svakodnevnu terapiju važna komponenta u liječenju tih bolesnika. Preventivni utjecaj višestruko nezasićenih masnih kiselina na aritmije područje je koje se danas intenzivno istražuje. Istraživanja na kulturi miocita pokazuju antiaritmički utjecaj omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina. Slične rezultate pokazuju i mnoga istraživanja provedena na eksperimentalnim životinjama, pretežito na štakorima i psima. Mnoge kliničke studije rađene diljem svijeta pokazuju preventivno djelovanje omega-3 masnih kiselina. Usprkos tome, postoje randomizirane kliničke studije koje ne potvrđuju te rezultate. Kako bismo sami vidjeli kakav utjecaj omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline imaju na pacijente koji se liječe na Klinici za bolesti srca i krvnih žila na KBC Rebro, napravljeno je istraživanje u kojem je sudjelovao 71 bolesnik. Rezultat istraživanja pokazao je značajno postoperativno smanjenje fibrilacija atrijskih kod bolesnika koji su uz klasičnu antiaritmičku terapiju uzimali i pripravak omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina. Naše istraživanje pridonijelo je sveukupnom razumijevanju antiaritmičkog utjecaja omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina.

Ključne riječi: višestruko nezasićene masne kiseline, omega-3, kardiovaskularni bolesnici, fibrilacija atrijska

SUMMARY

Possible antiarrhythmic effect of multiple unsaturated fatty acids

Author: Mirna Pavlović

Polyunsaturated fatty acids are the common ingredient of our diet. Over the years their beneficial effect in cardiovascular patients has been observed. The number of cardiovascular patients is growing every day and polyunsaturated fatty acids become an important component in the treatment of these patients in everyday therapy. The preventive effect of polyunsaturated fatty acids in the arrhythmia is an area that is now intensively investigated. Studies on myocyte cultures show antiarrhythmic effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Many studies carried out on experimental animals, mainly in rats and dogs show similar results. Many clinical studies which are done around the world show a preventive effect of omega-3 fatty acids. Nevertheless, there are randomized clinical studies that do not confirm these results. The aim of our research with 71 patients was to see the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the patients treated at the Clinic for heart and blood vessel diseases at the University Hospital Rebro. The result of the research showed a significant decrease of atrial fibrillation in patients with classical antiarrhythmic therapy who were taking the composition of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Our research has contributed to the overall understanding of the antiarrhythmic influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Key words: polyunsaturated fatty acids, omega-3, cardiovascular patients, atrial fibrillation

UVOD

Višestruko nezasićene masne kiseline u današnje vrijeme privlače sve veću pažnju. S jedne strane zbog svog blagotvornog učinka na organizam iz dana u dan se prodaje sve više kapsula ribljeg ulja bogatog omega-3 masnim kiselina. S druge strane liječnici kardiolozi prepoznali su njihov potencijalni antiaritmički utjecaj, pogotovo u postoperativnom periodu nakon srčanih zahvata.

Početak interesa o ribljem ulju započeo je 1970ih. Tada su Bang i Dyerberg uočili razliku u mortalitetu od kardiovaskularnih (KV) bolesti između stanovnika Grenlanda s jedne strane i stanovnika Danske i Sjedinjenih Američkih država (SAD) s druge strane. Pretpostavljali su da je ključ smanjenja KV mortaliteta u različitom unosu masnoća. Rezultati njihovog istraživanja pokazali su da je prehrana tamošnjeg stanovništva obilovala masnoćama morskog podrijetla. Uočili su da je sva ta hrana bogata omega-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama (omega-3 PUFA). Za razliku od stanovništva Grenlanda, stanovništvo Danske i SAD konzumiralo je hranu bogatu omega-6 višestruko nezasićenim masnim kiselinama (omega-6 PUFA). Ovo saznanje potaknulo je mnoge znanstvenike na proučavanje aterosklerotskog učinka omega-3 PUFA-e. Razlog velikom interesu za ovo, još uvijek ne dovoljno istraženo područje leži u mogućem blagotvornom učinku kod bolesnika sa srčanim aritmijama, posebice fibrilacijom atrijske (AF). AF najčešća je dugotrajna aritmija od koje boluje više od 1% populacije. Njezina prevalencija raste s 4% u dobi ≥ 60 godina na 9% u dobi ≥ 80 godina (Go A.S, 2001). U Europi od AF boluje između 4.5 i 6 milijuna ljudi dok se u Americi broj bolesnika kreće se između 2.3 i 5.1 milijuna ljudi. AF ozbiljno je medicinsko stanje zbog posljedica koje može uzrokovati (Nattel S, Opie LH, 2006; van den Berg MP et al, 2002). Današnja antiaritmička terapija ima svoja ograničenja zbog svog djelomičnog

učinka i nuspojava (Wyse DG et al, 2002). Zato se današnja istraživanja sve više usmjeravaju na primarnu prevenciju aritmija, među kojima bi PUFA mogla imati veliki značaj. Do danas su napravljena brojna istraživanja koja potvrđuju ili opovrgavaju tezu o njihovom antiaritmičkom učinku. Jedno takvo istraživanje napravljeno je na KBC Rebro. Ovaj rad uz prikaz današnjih spoznaja o antiaritmičkom učinku PUFA-e donosi rezultate tog istraživanja.

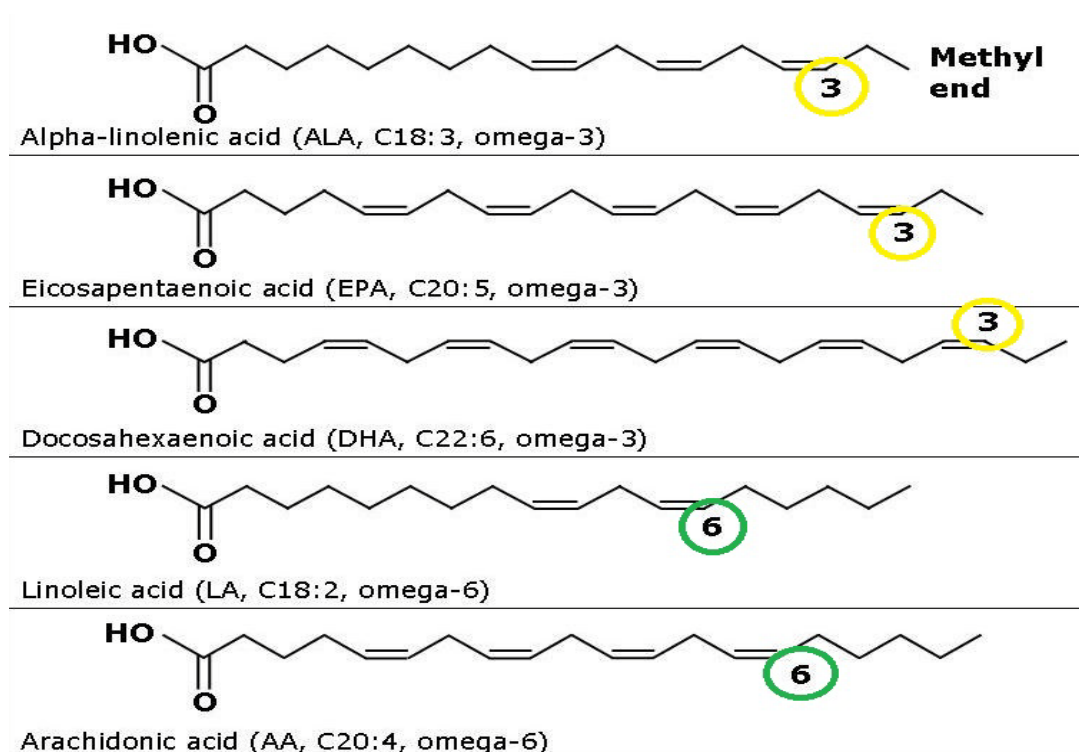
PODJELA MASNIH KISELINA

Masne kiseline spadaju u skupinu lipida. Zajedničko svojstvo svih lipida je njihova netopljivost u vodi te topljivost u nepolarnim otapalima kao što su eter i kloroform. Važan su sastojak prehrane zbog svoje energetske vrijednosti, vitamina topljivih u mastima te esencijalnih masnih kiselina koje su našem tijelu potrebne, a ne može ih samo proizvesti.

Lipidi se dijele na jednostavne i složene. U jednostavne lipide ubrajaju se masti, ulja i voskovi, dok u složene lipide spadaju fosfolipidi, glikolipidi te skupina drugih složenih lipida. Svi lipidi sastoje se od estera masnih kiselina te različitih alkohola. Razlika jednostavnih i složenih lipida je u postojanju dodatnih skupinama koje sadrže alkoholi u složenim lipidima.

Kao što je rečeno, masne kiseline uglavnom se nalaze vezane u esterima prirodnih masti i ulja. Mogu se pojavljivati u neseterificiranom obliku kao slobodne masne kiseline i u takvom se obliku transportiraju u plazmi. Na osnovi jednostrukih ili dvostrukih kovalentnih veza kojima su povezani ugljikovi atomi u masnim kiselinama, dijelimo ih na zasićene i nezasićene. Zasićene masne kiseline nemaju dvostrukih veza. Neke od zasićenih masnih kiselina su laurinska kiselina prisutna u cimetu te kokosovom ulju i miristinska kiselina prisutna u muškatnom oraščiću. Ona je ujedno i jedna od masnih kiselina prisutnih u maslacu. U zasićene masne kiseline spadaju i palmitinska te stearinska masna kiselina koje su uobičajeni sastojak svih životinjskih i biljnih masti. Nezasićene masne kiseline su one koje imaju jednu ili više dvostrukih kovalentnih veza. One s jednom dvostrukom vezom nazivaju se jednostruko nezasićene ili monoenske (eng. monounsaturated fatty acid ili MUFA), dok se one s dvije ili više dvostrukih veza nazivaju višestruko nezasićene ili polienske masne kiseline (eng. polyunsaturated fatty acid ili PUFA). Daljnja klasifikacija PUFA-e temelji se na dužini ugljikovih lanaca, broju dvostrukih veza i lokaciji prve dvostruke veze u ugljikovom lancu.

Kako bismo ih mogli identificirati, u nomenklaturu je uveden pojam omega (Ω) (Holman, 1964). Omega označava položaj prve dvostruke veze u ugljikovom lancu brojeno od CH_3 skupine (slika 1).



SLIKA 1: Omega-3 i omega-6 višestruko nezasićene masne kiseline

Preuzeto iz članka The importance of omega-3 and omega-6 fatty acids

(<http://www.eufic.org>)

Posebna podskupina nezasićenih masnih kiselina se eikozanoidi, masne kiseline nastane iz eikozapoleinskih masnih kiselina. Primjer nezasićenih masnih kiselina je oktadekanska ili oleinska kiselina (18:1n-9) kao najučestalija masna kiselina u prirodnim mastima. Zatim

linolna ili oktadekadeinska masna kiselina (18:2n-6) koju možemo naći u velikoj količini u kukuruzu, linolenska ili oktadekatrienska kiselina kojom obiluju lanene sjemenke, arahidonska ili eikozatetraenska kiselina (AA, 20:4n-6) nađena u životinjskim mastima, biljnim uljima i kikirikiju. Značajka komponenta ribljeg ulja je timnodonska kiselina, odnosno eikozapentenska kiselina (EPA, 20:5n-3) i cervonska kiselina koja se naziva još dokozaheksaenska masna kiselina (DHA, 22:6n-3). Prikaz najvažnijih masnih kiselina sažet je u tablici 1.

TABLICA 1: Pregled najvažnijih masnih kiselina

Preuzeto: Masti i ulja u prehrani, Marijan Katalenić; Hrvatski časopis za javno zdravstvo; Vol 3, Broj 9, 7. Siječanj 2007

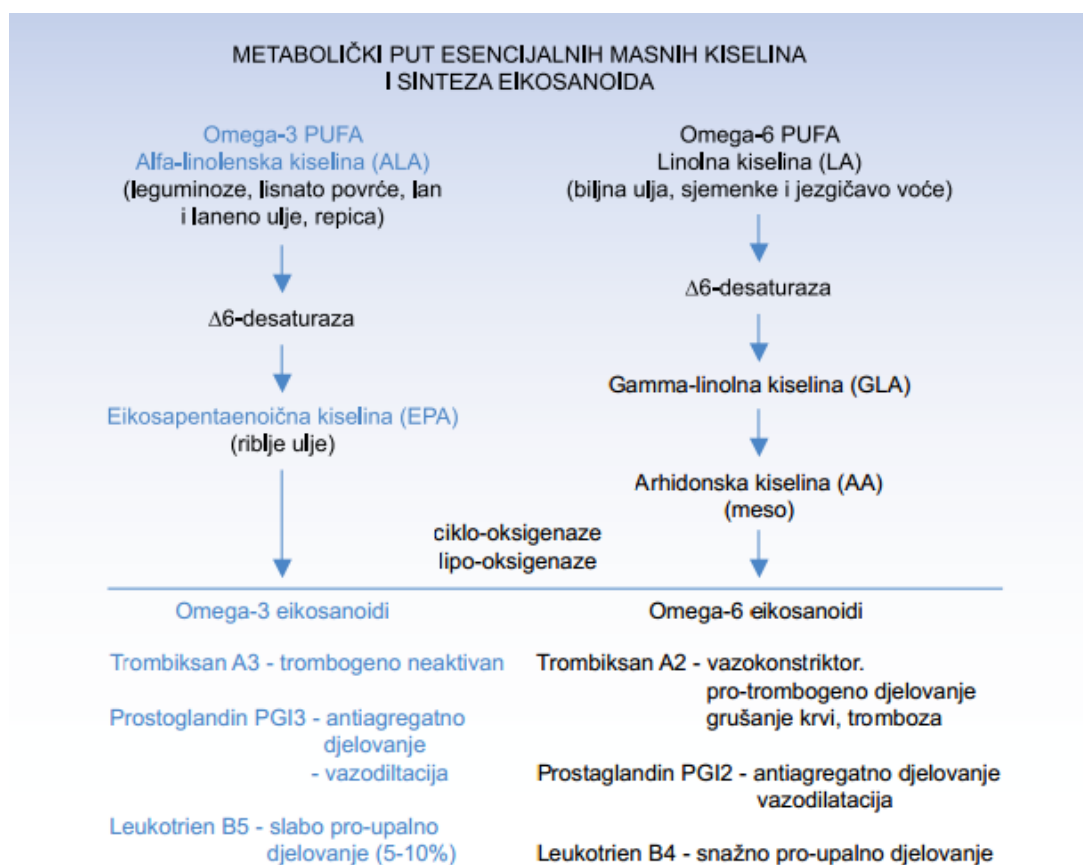
| uobičajeni naziv masne kiseline | kemijski naziv masne kiseline | br. C atoma i dvostrukih veza |
|--|--|-------------------------------|
| ZASIĆENE MASNE KISELINE | | |
| Kratkolančane | | |
| maslačna | butanska kiselina | 4:0 |
| kapronska | heksanska kiselina | 6:0 |
| Srednjelančane | | |
| kaprilna | oktanska kiselina | 8:0 |
| kaprinska | dekanska | 10:0 |
| Dugolančane | | |
| laurinska | dodekanska | 12:0 |
| miristinska | tetradekanska | 14:0 |
| palmitinska | heksadekanska | 16:0 |
| stearinska | oktadekanska | 18:0 |
| JEDNOSTRUKO NEZASIĆENE MASNE KISELINE | | |
| oleinska | cis-9-oktadecenska | 18:1 |
| elaidična | trans-9-oktadecenska | 18:1 |
| eruka | cis-13- dokozenska | 22:1 |
| POLINEZASIĆENE MASNE KISELINE | | |
| linolna | cis,cis-9,12 oktadekadienska | 18:2 |
| alfa linolenska | sve cis- 9,12,15 oktadekatrienska | 18:3 |
| arahidonska | sve cis-5,8,11,14 eikozatetraenska | 20:4 |
| EPA | sve cis-5,8,11,14,17 eikozepentaenska | 20:5 |
| DHA | sve cis-4,7,10,13,16,19 dokozaheksaenska | 22:6 |

UTJECAJ PREHRANE BOGATE OMEGA-3 VIŠENEZASIĆENIM MASNIM KISELINAMA NA ZDRAVLJE

Od svih PUFA najveću pažnju zaokupljaju nam omega-6 i omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline. Zbog nepostojanja enzima potrebnih za njihovu sintezu, te masne kiseline esencijalne su za ljudski organizam stoga ih moramo unositi prehranom. Izvor omega-6 PUFA-e su biljne klice, različita ulja te meso žitaricama tovljenih životinja. Bogat izvor omega-3 PUFA-e su masne morske ribe kao što su skuša, tuna, srdela, losos i haringa. U njima je nađeno više od 18 mg/g EPA+DHA (Givens i Gibbs, 2006).

PUFA ima višestruk utjecaj na ljudski organizam. Nalazi se u sastavu fosfolipida svih staničnih membrana održavajući elastičnost membrane. Pri njezinom nedostatku u membrane se ugrađuje više zasićenih masnih kiselina te se smanjuje fluidnost i stabilnost membrane. U konačnici dolazi do povećane propusnosti tkiva te gubitka vode i hranjivih tvari. Nadalje, smanjuje se enzimska aktivnost, prijenos hormonskih signala i drugih funkcija stanične membrane (Wan et al, 1988). PUFA ima veliki značaj u adekvatnoj funkciji organizma pa tako i u funkciji KV sustava. Bitan korak u razumijevanju tog značaja je bilo otkriće da PUFA s 20 C atoma ima važnu funkciju u sintezi eikozanoida, tj. tkivnog hormona koji regulira brojne fiziološke procese. Neki od eikozanoida nastaju u krvožilnom sustavu. To su tromboksani u membranama trombocita i prostaglandini u endotelu krvnih žila. Sudjeluju u regulaciji protoka krvi i procesu grušanja krvi (Sinopoulus, 1991; Howell, 2000; Dommels et al 2002; Holub, 2002). Velika je razlika u djelovanju enzima i hormona nastalih iz omega-3 i onih nastalih iz omega-6 PUFA-e. Iz arahidonske kiseline (AA, omega-6) nastaje tromboksan A₂, vazokonstriktor koji izaziva nakupljanje trombocita i hemostazu. Također nastaje leukotrien B₄ koji ima snažno proupalno djelovanje. Za razliku od AA, iz EPA nastaje

trombogeno neaktivni tromboksan A₃ i prostaglandin PGI₃, vazodilatator s antiagregatnim učinkom na krvne pločice. Prehrana bogata omega-3 PUFA-om smanjuje sintezu i djelovanje čimbenika koji potiču zgrušavanje krvi te djeluje preventivno na razvitak patoloških promjena u krvnim žilama (Dommens et al, 2002; Holub, 2002). S druge strane, prehrana bogata omega-6 PUFA-om mijenja fiziološko stanje organizma u pravcu patoloških promjena koje dovode do nastanka alergijskih i upalnih reakcija, nastanka ateroma i tromba te svih KV posljedica koje takva nestabilnost u krvnim žilama može prouzročiti. Shemu metabolizma višestruko nezasićenih masnih kiselina u sintezi eikozanoida prikazuje slika 2.



SLIKA 2: Pojednostavljena shema metabolizma višestruko nezasićenih masnih kiselina u sintezi eikozanoida (prema Simopoulos, 1991)

Prehrana današnjeg stanovništva temelji se na povećanom omjeru unosa omega-6 PUFA-e u odnosu na omega-3. Razlog tome je djelomično i u razvoju današnje poljoprivrede i stočarstva temeljene na intenzivnom tovu životinja žitaricama koje su bogate omega-6 PUFA-om. Takva prehrana dovela je do proizvodnje mesa bogatog omega-6 PUFA-om uz istovremeno smanjenje sadržaja omega-3 PUFA-e. Proučavajući prehranu čovjeka iz prapovijesti pa sve do danas uočljiva je drastična promjena. Prehrana koja je sadržavala otprilike jednak omjer omega-6 i omega-3 PUFA-e promijenila se u posljednjih 100-150 godina na omjer 10 do 20 : 1 u korist omega-6 PUFA-e (Newton, 2001; Finley i Shahidi, 2001). S time da je metaboličko djelovanje omega-6 i omega-3 PUFA-e u organizmu antagonističko i kompetitivno, gubitak ravnoteže djelomično može objasniti sve veću pojavnost tipičnih bolesti moderne civilizacije kao što su različite KV bolesti. Zbog takvih spoznaja danas se sve više interesa i pažnje usmjerava prema konzumaciji omega-3 PUFA-e. Preporučeni dnevni unos još uvijek nije jednoznačan. American Heart Association preporučuje da se hrana bogata omega-3 masnim kiselinama konzumira najmanje dva puta tjedno (<http://www.heart.org/>).

PATOFIZIOLOGIJA ANTIARITMIČKOG UČINKA VIŠENEZASIĆENIH MASNIH KISELINA

Istraživanje McLennana i Charnocka

McLennan i Charnock istraživali su utjecaj različitih masnih kiselina na incidenciju ventrikularne fibrilacije (VF) kod štakora. Saznanja su bila veoma značajna. U svojem istraživanju uočena je 40% smrtnost od VF kod štakora hranjenih prehranom bogatom zasićenim masnim kiselinama. 70% smanjena je smrtnost kod skupine čija je prehrana bila bogata maslinovim uljem, dakle predstavnikom MUFA-e. Iznenadujući podatak bio je da grupa hranjena s omega-3 PUFA-om nije imala niti jedan smrtni slučaj uzrokovan VF. Ovo je bilo jedno od prvih istraživanja koja pokazuju antiaritmički učinak specifično omega-3 PUFA-e (McLennan et al, 1985). Nakon ovog istraživanja rađena su mnoga istraživanja čiji cilj je bio potvrditi hipotezu o antiaritmičkom učinku omega-3 PUFA-e.

Mehanizam kontrakcije srčanih stanica

Kako bismo razumjeli učinak PUFA-e na srčanu aktivnost, potrebno je prisjetiti se osnova o kontrakciji srčanih stanica. Miociti su u stanju mirovanja u polariziranom stanju. Depolarizacijom, tj. ulaskom natrijevih (Na) i kalcijevih (Ca) iona membranski potencijal približava se pozitivnim vrijednostima i pragu podražljivosti te dolazi do razvitka akcijskog potencijala. Ovaj proces omogućuje kontrakciju miocita. Hiperpolarizacijom, s druge strane, usporava se podražljivost miocita jer je potrebno više iona kako bi se dosegao akcijski potencijal. Na osnovu toga, svaki čimbenik koji dovodi do hiperpolarizacije otežava dosezanje praga podražljivosti te na taj način smanjuje kontraktilnost miocita. Jedna od tih supstanci je i omega-3 masna kiselina, konkretnije EPA. EPA dovodi miocite iz mirnog stanja

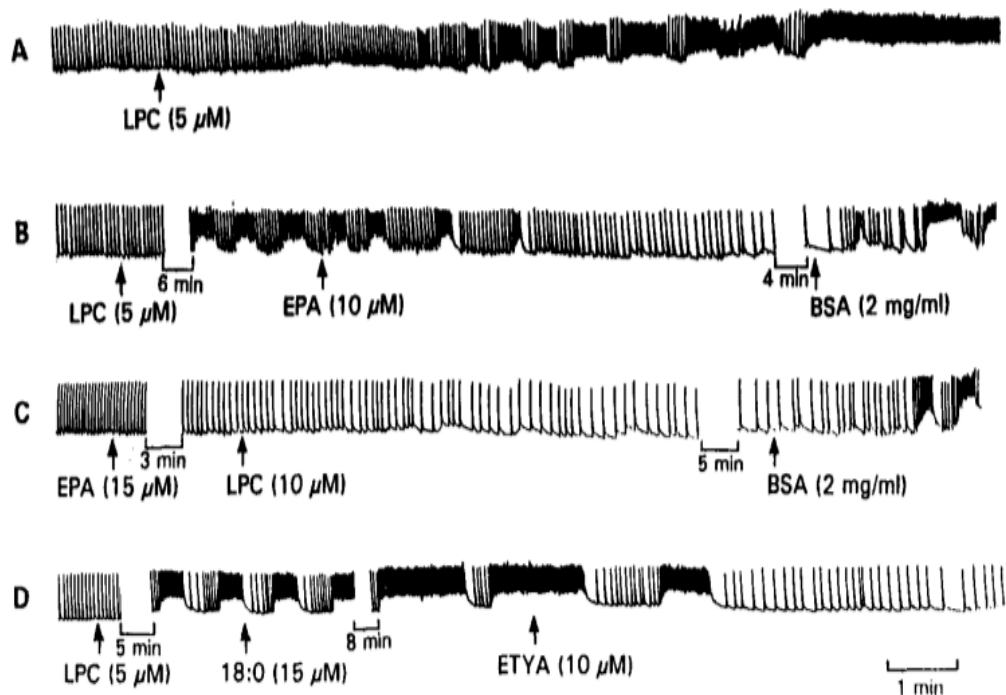
mirovanja u hiperpolarizaciju, tj do refraktornog stanja. Za dosezanje akcijskog potencijala, tj. aktivaciju takve stanice potrebno je više Na i Ca struje što iziskuje i više vremena. Na taj način produženo je vrijeme inaktivacije Na/Ca kanala te posljedično dolazi do smanjene kontraktibilnosti miocita i smanjene mogućnosti za nastankom aritmija.

Hipoteza Alexandera Leafa

Nastankom aritmija u vulnerabilnom srcu, na primjer nakon akutnog infarkta miokarda (AMI) , bavio se američki znanstvenik Alexander Leaf. U svojoj hipotezi o aritmijama kod AMI tvrdi da su stanice u centralnom dijelu ishemične zone nedostatno opskrbljene adenozin trifosfatom (eng. ATP) zbog čega dolazi do disfunkcije natrij kalijeve (Na/K) crpke. Zbog toga je onemogućeno suprotno njegovim gradijentima izbacivanje Na iona iz stanice i ulazak K iona u stanicu. Dolazi do povišenja intersticijskog K u ishemičnoj zoni i depolarizacije miocita što dovodi do neizbježne smrti miocita. Na rubnim dijelovima ishemične zone perfuzija je parcijalno očuvana. Zbog toga miociti imaju ATP, ali manje nego u zdravom tkivu. Na/K crpka funkcionira u manjem opsegu te dolazi do parcijalne depolarizacije i hiperekscitabilnosti jer je manja struja iona potrebna za dosezanje akcijskog potencijala. Ova hipoteza Alexandera Leafa objašnjava veliki aritmični potencijal rubnih dijelova ishemične zone u infarktu miokarda.

Aritmogeni učinak omega 3 PUFA-e dokazan je na kulturi miocita. Istraživanje su proveli Jing X. King i Alexander Leaf 1995. godine. Proučavajući srčani mišić u ishemičnom stanju uočeno je da dolazi do pojačanog nakupljanja lisofosfatidilkolina (LPC) (Sobel et al., 1978; Corr et al., 1982, 1987b; Shaikh i Downar, 1981; Man et al., 1983) i palmitilkarnitina (DaTorre et al., 1991). Obje tvari imaju aritmogeni učinak. S elektrofiziološkog stajališta, dolazi do depolarizacije miocita i na taj se način povećava podražljivost stanice. Dodatkom

LPC-a kulturi miocita povećava se brzina kontrakcije miocita i dolazi do tahiaritmija i fibrilacija (slika 3a). Aritmije prestaju tek nakon dodavanja EPA što dokazuje njihov aritmogeni učinak. Nakon dodavanja volovskog serumskog albumina (BSA) ponovo dolazi do aritmija jer se na njih veže PUFA te na taj način gubi svoj učinak na miocitima (slika 3b). EPA ima protektivan učinak jer sprječava nastanak aritmija ako LPC dodamo u kulturu miocita prethodno perfundiranih s EPA-om (slika 3c). Proučavajući efekt različitih masnih kiselina na frekvenciju kontrakcija miocita uočeno je kako DHA, alfa-linoleična kiselina, AA i njezin analog eikozatetranoična kiselina (ETYA) prikazan na slici 1d imaju sličan učinak kao i EPA. Zasićene kiseline kao što su palmitinska (C16:0) i stearinska (C18:0) te MUFA ne usporavaju ubrzanu frekvenciju kontrakcije miocita induciranu LPC-om te ne pokazuju povoljan antiaritmički učinak (slika 3d). Efekt LPC-a je vremenski i koncentracijski ovisan. 5 μ m EPA-a nije pokazalo antiaritmički učinak induciran s 5-10 μ m LPC-om dok je 10-15 μ m EPA-a imalo taj učinak.

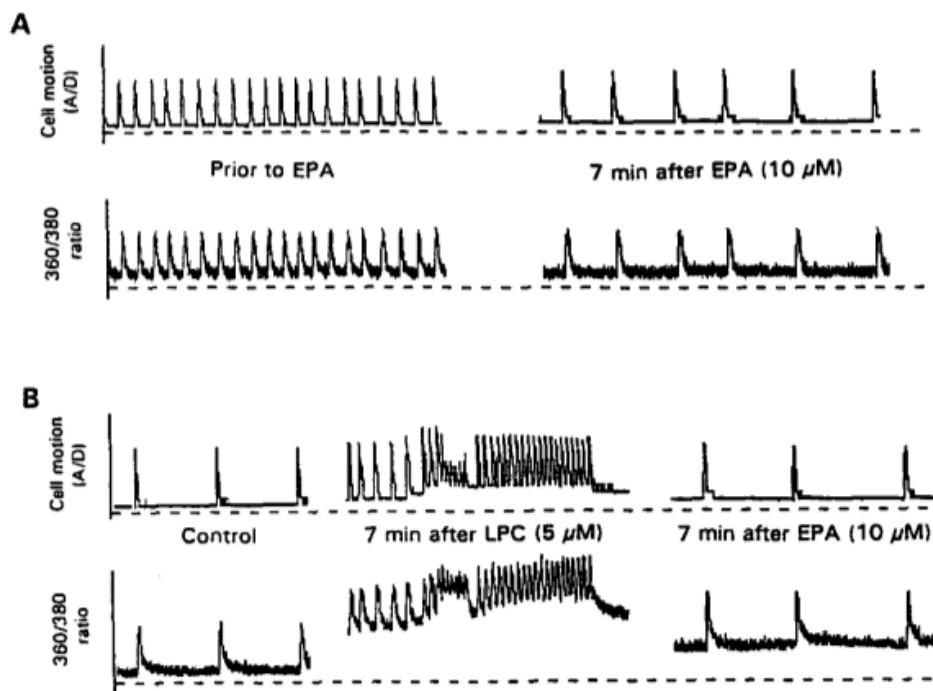


SLIKA 3: Protektivan učinak PUFA-e na aritmije inducirane LPC-om na izoliranim kardiomiocitima štakora.

(A) Aritmija inducirana s 5 μM LPC-a. (B) Aritmija inducirana s 5 μM LPC-a. Nakon dodatka 10 μM EPA dolazi do usporenja tahiaritmije i normalizacije kontrakcije miocita. U mediju koji je perfundiran s LPC-om i EPA-om ponovne aritmije javljaju se nakon dodatka 2 mg/ml BSA. (C) Dodatkom 10 μM LPC-a kulturi prethodno perfundiranoj s 15 μM EPA ne dolazi do stvaranja aritmija. Tek nakon dodatka 2 mg/ml BSA javljaju se aritmije. (D) 15 μM stearinske kiseline (18:0) nije dovelo do smanjenja ubrzanog ritma induciranog LPC-om. Tek dodatkom 10 μM ETYA ritam se normalizira.

IZVOR: Protective effects of free polyunsaturated fatty acids on arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or palmitoylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes Jing X. King, Alexander Leaf, 1995

Kontrakcija srčanih mišića, odnosno depolarizacija miocita može nastati zbog povećanja unutarstaničnog Ca (Woodley et al, 1991; Liu et al., 1991). PUFA međutim, nema efekt na ulazak izvanstaničnog Ca u stanicu bez obzira što smanjuje frekvenciju kontrakcija (slika 4a). Ulazak kalcija u stanicu povećava se perfundiranjem LPC-om čime se naravno povećava i kontraktilnost miocita te dolazi do tahiaritmija. Naknadnim dodavanjem EPA-a smanjuje se frekvencija kontrakcija, ali se količina Ca iona ne smanjuje proporcionalno smanjenju frekvencije (slika 4b).

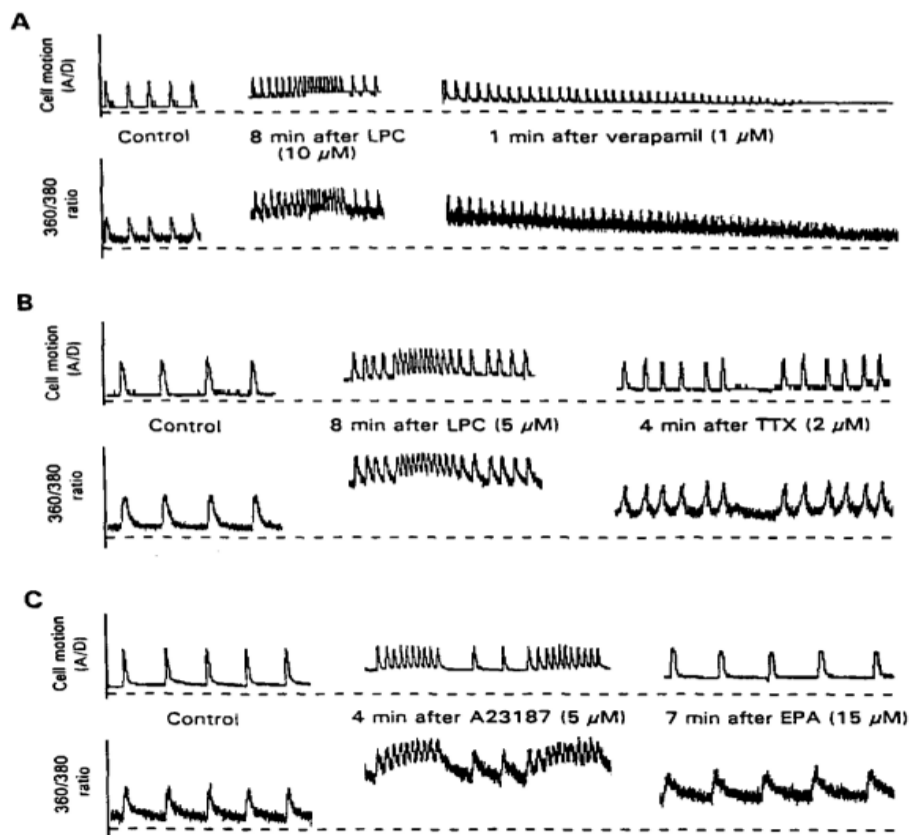


SLIKA 4: Simultano mjerenje kalcijevih iona i kretanje stanica u kulturi miocita pokazuje efekt EPA-a i LPC-a. Gornji prikaz odnosi se na kontrakciju stanice dok donji prikazuje kalcijeve ione. (A) Dodatkom EPA dolazi do usporenja frekvencije, ali ne i do pada unutarstanične količine Ca iona tijekom sistole i dijastole. (B) Perfundiranjem kulture miocita LPC-om dolazi do većeg ulaženja Ca iona tokom sistole kao i tokom dijastole te dolazi do nastanka aritmija. Naknadnim dodavanjem EPA-a ritam se vraća u početno stanje, ali količina Ca iona ne vraća se na početne vrijednosti.

IZVOR: Protective effects of free polyunsaturated fatty acids on arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or palmitoylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes Jing X. King, Alexander Leaf, 1995

S obzirom da su Ca ioni jedan od čimbenika koji dovode do aritmija proučeno je djelovanje verapamila, blokatora kalcijevih kanala. Verapamil brzo suprimira ubrzane kontrakcije inducirane LPC-om i smanjuje povišenu razinu Ca iona, ali za razliku od EPA ne usporava frekvenciju kontrakcija nego smanjuje njihovu amplitudu. Na taj način na kraju dovodi do prestanka aritmija. Za razliku od učinka EPA, bazalna razina Ca iona nakon ekspozicije verapamila doseže prvotne vrijednosti, ponekad čak i niže (slika 5a). Izravni antiaritmički učinak EPA induciran povišenom razinom Ca iona vidljiv je u kulturi miocita perfundiranih Ca ionoforom A23187. Ca ionofor omogućuje povećan ulazak Ca iona u miocite. Naknadnim dodavanjem EPA-a takvom mediju zaustavljene su aritmične i ubrzane kontrakcije miocita uzrokovane povišenom koncentracijom unutarstaničnog Ca (slika 5c).

Drugi čimbenik koji dovodi do aritmija je modulacija u struji Na iona. S obzirom da je stanica podražljivija u situaciji povećanog ulaska Na iona, a time i sklonija nastanku aritmija, antiaritmički učinak u ovoj tezi imali bi blokatori Na kanala. Na kulturi miocita dokazano je kako tetradotoksin (TTX), blokator Na kanala ima takav učinak i on je sličan EPA-u (slika 5b).

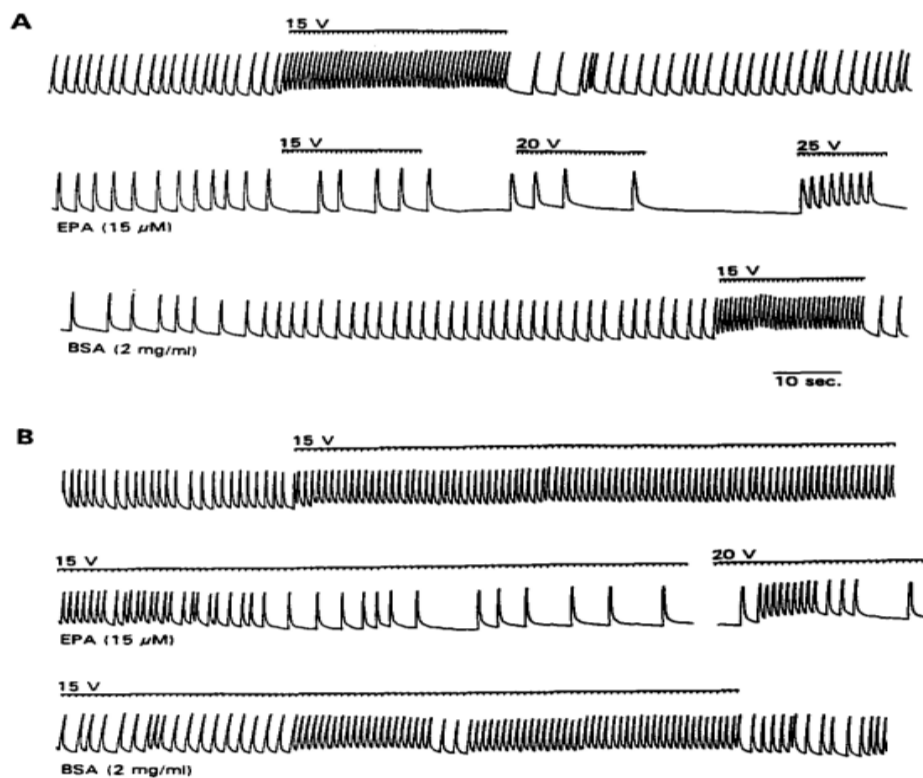


SLIKA 5: Efekt verapamila, tetrodotoksina i kalcijevog ionofora A23187.

(A) Glavno djelovanje verapamila je u smanjenju unutarstaničnog Ca zbog čega dolazi do smanjenja amplitude kontrakcija. Posljedično tome prestaju i aritmije. (B) Blokator natrijevih kanala zaustavlja aritmije inducirane LPC-om te smanjuje povišenu vrijednost unutarstaničnih Ca iona. (C) Kultura miocita perfundirana je Ca ionoforom A23187 koji dovodi do velikog unutarstaničnog povećanja Ca iona te aritmija. Perfuzijom takvog medija s 15 μm EPA zaustavljaju se aritmije te se smanjuje količina unutarstaničnih Ca iona, ali ne na početnu razinu.

IZVOR: Protective effects of free polyunsaturated fatty acids on arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or palmitoylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes Jing X. King, Alexander Leaf, 1995

Kontrakcija miocita može se ubrzati i elektrostimulacijom. Djelovanje omega 3 PUFA-e u takvim uvjetima istraženo je također na kulturi kardiomiocita. Perfuzija 15 μ m EPA-om onemogućila je ubrzanje frekvencije kontrakcija miocita stimuliranih s 15V i 20V. Naknadnim dodatkom 2 mg/ml BSA-a čime se uklonilo djelovanje EPA-e, nakon ponovne elektrostimulacije dolazi do ubrzanih kontrakcija miocita (slika 6a). Antiaritmički učinak EPA-a uočljiv je i kod kontinuirane elektrostimulacije (slika 6b).



SLIKA 6: Efekt EPA na elektrostimulaciju kulture miocita.

(A) EPA sprječava ubrzanje kontrakcija miocita i do ubrzanja dolazi tek nakon ekstrakcije EPA pomoću 2 mg/ml BSA. (B) Aritmogeni učinak postoji i pri kontinuiranom električnom podražaju.

IZVOR: Protective effects of free polyunsaturated fatty acids on arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or palmitoylcarnitine in neonatal rat cardiac myocytes Jing X. King, Alexander Leaf, 1995

Navedeno istraživanje, bez obzira što je provedeno na izoliranim stanicama, od velikog je značaja jer se stanice u kulturi ponašaju veoma slično kao što se ponašaju kardiomiociti in vivo (Thandroyen et al., 1991).

UTJECAJ VIŠENEZASIĆENIH MASNIH KISELINA NA FIBRILACIJU ATRIJA

Nekoliko epidemioloških i randomiziranih kliničkih studija na općoj populaciji i na pacijentima s KV bolestima pokazalo je povezanost prehrane bogate ribom ili uzimanja dodataka prehrane bogatih PUFA-om sa značajnim smanjenjem incidencije od iznenadne srčane smrti (SCD) (Lavie CJ et al., 2009). Ovakva saznanja probudila su interes za istraživanje potencijalnog antiaritmičkog učinka kod pacijenata s visokim rizikom od SCD-a uzrokovanih aritmijama. Objavljena je studija koja pokazuje 65% smanjenje pojave AF kod pacijenta nakon operacije ugradnje koronarne prenosnice (CABG) u kojoj je zaključeno kako se PUFA preporučuje svim pacijentima koji su podvrgnuti CABG-u (Calo et al., 2005). Velika studija provedena u Italiji u trajanju od tri godine obuhvatila je pacijente s primarnom dijagnozom AMI koji su bili praćeni godinu dana nakon otpuštanja iz bolnice. Rezultati studije pokazali su poboljšani ishod kod bolesnika koji su tijekom praćenja primali omega-3 PUFA-u i u općoj smrtnosti i u produljenju intervala bez AF (Macchia A et al., 2007).

Rađena su i mnoga istraživanja na životinjskim modelima, pretežito na psima. Na modelima je AF inducirana jednom od navedenih metoda: elektrostimulacijom atrijske, istodobnom atrioventrikularnom (AV) elektrostimulacijom, vagalnom stimulacijom. Neke skupine pasa prije indukcije AF podvrgnuti su kardiološkoj operaciji ili induciranom kongestivnom srčanom zatajenju. Te, kao i mnoge druge metode primjenjivane su kako bi se istražio efekt PUFA-e na atrijsku električnu provodljivost i remodeliranje srčanog mišića (Savelieva I et al., 2010). Rezultati su pokazali smanjenje refraktornog perioda povezanog s nastankom AF (Da Cunha DN et al., 2007), smanjenje trajanja inducirane AF te smanjenje osjetljivosti srčanog mišića na elektrostimulaciju (Laurent G et al. 2008). Daljnja istraživanja

pokazala su smanjenje incidencije letalnih ventrikularnih aritmija kao što su VT i VF (Billman G.E, 1997), izostanak remodeliranja srčanog mišića učestalim induciranim AF (Sakabe M et al, 2007) te smanjenje razine koneksina CX40 i CX43 koji imaju aritmogeni učinak (Sarrazin J F et al., 2007). Zaključno možemo reći da je većina istraživanja na životinjskim modelima potvrdila hipotezu o antiaritmičkom učinku omega-3 PUFA-e.

Usprkos pozitivnim rezultatima in vitro na kulturi miocita i in vivo na životinjskim modelima te navedenim kliničkim studijama, neki rezultati kliničkih studija neočekivano su bili razočaravajući. Meta-analize kontrolnih studija nisu uspjele pokazati korist od tretmana PUFA-om (Brouwer IA et al, 2009). Tri velike dvostruko slijepe i placebo kontrolirane studije nisu potvrdile antiaritmički učinak PUFA-e (Savelieva I et al, 2011b). Nekoliko epidemioloških istraživanja opovrgnulo je povezanost prehrane bogate ribom s prevencijom AF u općoj populaciji. Štoviše, uočeno je čak povećanje AF kod skupine ispitanika koja je konzumirala ribu više od pet puta tjedno (Savelieva I et al, 2011a). Četiri randomizirane studije od čega su tri bile dvostruko slijepe, a jedna placebo kontrolirana proučavale su pacijente s paroksizmalnom AF naručene na elektivnu kardioverziju (CV). Sve su pokazale da monoterapija PUFA-om ili dodatak PUFA-e uobičajenoj antiaritmičkoj terapiji nema utjecaja na ponovnu pojavu AF (Bianconi L et al, 2011; Erdogan A et al, 2007; Ozaydin M et al, 2011). Slična takva studija objavljena je u časopisu *Circulation* 2011. godine (Nodari et al, 2011). Praćeno je 254 pacijenata godinu dana od elektivne CV-a. Skupini od 199 ispitanika četiri tjedna prije zahvala davana je terapija s EPA i DHA. Rezultati istraživanja, za razliku od proteklih, pokazali su značajno smanjenje ponovne pojave AF u usporedbi s kontrolnom skupinom (37% u odnosu na 56%). Jednako tako, prva AF zabilježena kod skupine koja je uzimala PUFA-u bila je 168+-113 dan od CV-a za razliku od 139+-113 dana u kontrolnoj skupini. Sudeći prema broju neuspjelih CV-a, skupini koja je uzimala PUFA-u trebalo je

manje CV-a za uspješno konvertiranje te je puno češće (78% naspram 33% u kontrolnoj skupini) uspješna CV postignuta samo s jednim isporučenim šokom.

Nakon svih ovih rezultata s pravom se pitamo kako to da rezultati kliničkih studija ne prate pozitivne rezultate dobivene na animalnim modelima te od kuda tolike razlike među rezultatima kliničkih studija. Rezultati istraživanja na životinjskim modelima imaju svoja ograničenja u interpretaciji. Za početak, AF je progresivno medicinsko stanje koje napreduje postepeno. Zbog toga se interpretacija rezultata na životinjama s potpuno zdravim srcem treba uzeti s dozom opreza. Nadalje, parasimpatički utjecaj n. vagusa na indukciju AF nije u potpunosti jednak kod ljudi i pasa (Allessie MA et al., 2001) što također treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata. Razlike u rezultatima studija postoje zbog značajne heterogenosti u ispitivanom uzorku. Od studije do studije postoji razlika u dobi ispitanika, razdoblju praćenja, dozama PUFA-e davane ispitivanoj skupini, tipu PUFA-e i duljini primjene tretmana s PUFA-om (Liu T, 2011). Postoje također razlike u vrsti AF u kojima su neke studije proučavale paroksizmalnu AF a neke kroničnu, u komorbiditetima ispitanika te kvaliteti praćenja ponovne pojave AF.

NAŠA ISKUSTVA

Zbog neadekvatnog jednoznačnog odgovora o antiaritmičkom djelovanju PUFA-e, napravili smo istraživanje na KBC Rebro na Klinici za bolesti srca i krvnih žila kao bismo istražili kakav je utjecaj PUFA-e na bolesnike koji se liječe na Klinici te na taj način našim spoznajama doprinijeli znanju o njenom antiaritmičkom djelovanju.

U istraživanju je sudjelovao 71 bolesnik od kojih je bio 50 muškaraca (70,4 %) te 21 žena (29,6%). Prosječna dob bila je 68 godina (38-82 godine). Ukupno 29 pacijenata (40,8%) bilo je mlađe od 65 godina, dok je njih 42 (59,2%) bilo starije od 65 godina. Svi ispitanici imali su sindrom bolesnog sinusnog čvora (SSS) i ugrađen elektrostimulator. Također je kod svih pacijenata bila očuvana ejakcijska frakcija lijevog ventrikula (LV) (50-60%). Niti jedan pacijent nije podvrgnut ugradnji koronarnih prenosnica, niti umjetnih valvula. Pacijenti su liječeni uobičajenom antiaritmijskom terapijom kao što su ACE inhibitori, beta blokatori/Ca antagonisti te oralni antikoagulansi. Izmjerena je i veličina LA koja se kretala od 4.0-5.5 cm. Svim pacijentima u terapiju je dodan pripravak omega-3 estera masnih kiselina 1000mg kroz šest mjeseci kroz kojih su mjerene epizode FA u trajanju od barem 1 minute. Rezultati su pokazali da je prije primjene pripravka omega-3 estera masnih kiselina 1000mg 1x1 tbl. dnevno prosječni broj paroksizama FA evidentiranih u memoriji elektrostimulatora bio je 428,8 (15 – 1032). Nakon primjene pripravka estera masnih kiselina 1000mg 1x1 tbl. dnevno prosječni broj paroksizama FA evidentiranih u memoriji elektrostimulatora značajno se smanjio te je iznosio 279,2 (22 – 877). Također je uočeno da nema značajne razlike u smanjenju prosječnog broja paroksizama FA između pacijenata mlađih i starijih od 65 godina te između muškaraca i žena.

Naše istraživanje pokazalo je značajnu razliku u smanjenju pojavnosti AF. Bez obzira što ne postoje čvrsti dokazi o antiaritmičkom utjecaju, ovo istraživanje ohrabrilo nas na daljnje istraživanje o njenom protektivnom utjecaju na aritmije.

ZAKLJUČAK

Točan mehanizam djelovanja PUFA-e i njezin antiaritmički učinak još uvijek nisu dovoljno istraženi. Djelom je to vidljivo iz mnogobrojnih istraživanja koja na oko djeluju slična, ali s jedne strane potvrđuju hipotezu o antiaritmičkom djelovanju dok druge strane tu istu hipotezu opovrgavaju. Zašto je to tako, još je uvijek prerano za reći. Teorija i eksperimentalna istraživanja na životinjama pokazuju antiaritmički efekt PUFA-e, no on nije uočen u svim randomiziranim kliničkim studijama. Doza PUFA-e koja bi mogla imati antiaritmički efekt i vremenski period u kojem bi se PUFA trebala uzimati nije definiran. Jednako tako, nije donesen konsenzus koja skupina bolesnika bi imala najviše koristi od uzimanja PUFA-e. Zbog odsutnosti krupnih dokaza o antiaritmičkom učinku PUFA-e, Europsko kardiološko društvo u svojim smjernicama iz 2010. godine nije preporučilo upotrebu PUFA-e u prevenciji AF (Camm AJ et al, 2010). Usprkos tome, American Heart Association preporučuje da se hrana bogata omega-3 PUFA-om konzumira najmanje dva puta tjedno. Interes za ovo područje je velik, što je razumljivo ako uzmemo u obzir učestalosti KV bolesti i moguć povoljan učinak PUFA-e kod takvih bolesnika. Iz dana u dan objavljuje se sve više istraživanja koja donose nove spoznaje o djelovanju PUFA-e. Jedno od takvih je i naše istraživanje koje svojim rezultatima pridonosi boljem razumijevanju učinaka PUFA-e. Naši rezultati su nas ohrabрили da preporučimo pacijentima pripravke omega-3 PUFA-e te da daljnjim istraživanjima upotpunimo saznanja o ovom, još uvijek nedovoljno istraženom području.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Martini Lovrić-Benčić na iskazanom povjerenju, neizmjernoj pomoći i suradnji te uloženom vremenu i trudu posvećenom izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim prijateljima i obitelji, posebice roditeljima koji su me podržavali, vodili i bili mi oslonac tokom mog dosadašnjeg obrazovanja.

LITERATURA

- Allessie MA, Boyden PA, Camm J, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103:769–77
- Bianconi L, Calò L, Mennuni S, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace*. 2011;13:174–181
- Billman G.E, Kang J.X, Leaf A, Prevention of Ischemia-Induced Cardiac Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Dogs, *Lipids*. 1997;32:1161–1168
- Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, Kraemer DF, Zock PL, Morris C, Katan MB, Connor WE, Camm JA, Schouten EG, McNulty J. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J*. 2009;30:820–826
- Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1723–1728
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De

Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le

Heuzey J. Guidelines for the management of atrial fibrillation. the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology

(ESC). *Europace*.2010;12:1360–1420

- Corr, P.B., D.W. Snyder, B.I. Lee, R.W. Gross, C.R. Keim and B.E. Sobel, 1982, Pathophysiological concentrations of lysophosphatides and the slow response, *Am. J. Physiol.* 243, H187
- Corr, P.B., K.A. Yamada, M.H. Creer, A.D. Sharma and B.E. Sobel, 1987b, Lysophosphoglycerides and ventricular fibrillation early after onset of ischemia, *Mol. Cell. Cardiol.* 19 (Suppl. V), 45
- Da Cunha DN, Hamlin RL, Billman GE, Carnes CA. n-3 (Omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodeling. *Br J Pharmacol.* 2007;150:281–285
- DaTorre, S.D., M.H. Creer, S.M. Pogwizd and P.B. Corr, 1991, Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in the ischemic heart, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 23 (Suppl. I), 11
- Dommels, Y. E. M., Alink, G. M., van Bladern, P.J., van Ommen, B. (2002): Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and colorectal carcinogenesis: results from cultured colon cells, animal models and human studies. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 12, 233-244
- Erdogan A, Bayer M, Kollath D, Greiss H, Voss R, Neumann T, Franzen W, Most A, Mayer K, Tillmanns H. Omega AF study: polyunsaturated fatty acids (PUFA)

for prevention of atrial fibrillation relapse after successful external cardioversion. *Heart Rhythm*.2007;4:S185–S186. Abstract

- Finley, J. W., Shahidi, F. (2001): The chemistry, processing, and health benefits of highly unsaturated fatty acids: an overview. In: *Omega-3 Fatty Acids: Chemistry, Nutrition and Health Effects*. Edited by: F. Shahidi and J. W. Finley, ACS Symposium Series 788, American Chemical Society, Washington, DC, 2-11
- McLennan, P.L., M.Y. Abeywardena and J.S. Charnock, 1985, Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 63, 1411.
- Givens, D. I., Gibbs, R. A. (2006): Very long chain n-3 poly-unsaturated fatty acids in the food chain in the UK and the potential of animal-derived foods to increase intake. *Nutrition Bulletin*,31, 104-110.
- Go AS, et al. *JAMA* 2001;285:2370
- Holman, R.T. (1964): Nutritional and metabolic interrelationships between fatty acids. *Federation Proceedings*, 23, 1062-1067
- Holub, B. J. (2002): Clinical nutrition: 4. Omega – 3 fatty acids in cardiovascular care. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 166, (5), 608-615
- Howell, W. H. (2000): Food Cholesterol and its Plasma Lipid and Lipoprotein Response: Is Food Cholesterol Still a Problem or Overstated? In: *Egg Nutrition and Biotechnology*. Eds J.S. Sim, S. Nakai and W. Gunter. CAB International, 15 - 24.
- <http://www.eufic.org/article/en/artid/The-importance-of-omega-3-and-omega-6-fatty-acids/> pristupljeno 23.4.2016.

- http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyEating/HealthyDietGoals/Fish-and-Omega-3-Fatty-Acids_UCM_303248_Article.jsp#.V0B43tSsU8o pristupljeno 5.5.2016.
- http://www.izlog.info/tmp/hciz/sadrzaj.php?broj_casopisa=9 pristupljeno 10.5.2016.
- Laurent G, Moe G, Hu X, Holub B, Leong-Poi H, Trogadis J, Connelly K, Courtman D, Strauss B.H., Dorian P, Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model, Cardiovascular Research. 2008; 77:89–97
- Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol. 2009;54:585–594
- Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, Li G, Wang X, Kaul S. Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomised clinical trials. Heart. 2011;97:1034–1040
- Liu, E., J.I. Goldhaber and J.N. Weiss, 1991, Effects of lysophosphatidylcholine on electrophysiological properties and excitation-contraction coupling in isolated guinea pig ventricular myocytes, J. Clin. Invest. 88, 1819
- Macchia A, Monte S, Pellegrini F, Romero M, Ferrante D, Doval, D'Ettore A, Maggioni A.P, Tognoni G, Omega-3 fatty acid supplementation reduces one-year risk of atrial fibrillation in patients hospitalized with myocardial infarction. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:627–634
- Man, R.Y.K., T.L. Slater, M.P.J. Pellertier and P.C. Choy, 1983, Alterations of phospholipids in ischemic canine myocardium during acute arrhythmia, Lipids 18, 677

- Masti i ulja u prehrani, Marijan Katalenić; Hrvatski časopis za javno zdravstvo; Vol 3, Broj 9, 7. Siječanj 2007
- Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet*. 2006;367:262–272.
- Newton, I. S. (2001): Long-chain fatty acids in health and nutrition. In: Omega -3 Fatty Acids: Chemistry, Nutrition and Health Effects. Edited by: F. Shahidi and J. W. Finley, ACS Symposium Series 788, American Chemical Society, Washington, DC,14-27
- Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, Gheorghiad e M, Dei Cas L. N-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Circulation*. 2011;124:1100–1106
- Ozaydın M, Erdoğan D, Tayyar S, Uysal BA, Doğan A, İcli A, Ozkan E, Varol E, Türker Y, Arslan A. N-3 polyunsaturated fatty acids administration does not reduce the recurrence rates of atrial fibrillation and inflammation after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011;11:305–309
- Sakabe M, Shiroshita Takeshita A, Maguy A, Dumesnil C, Nigam A, Leung TK, Nattel S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation*. 2007;116:2101–2109
- Sarrazin J F, Comeau G, Daleau P, Kingma J, Plante I, Fournier D, Molin F, Reduced Incidence of Vagally Induced Atrial Fibrillation and Expression Levels of Connexins by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1505–12

- Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011a;13:308–328
- Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*. 2011b;13:610–625
- Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010;381:1–13
- Shaikh, N.A. and E. Downar, 1981, Time course of changes in porcine myocardial phospholipid levels during ischemia, *Circ. Res.* 49, 316
- Simopoulos, A. P. (1991): Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 438-463
- Sobel, B.E., P.B. Corr, A.K. Robinson, R.A. Goldstein, F.X. Witkowski and M.S. Klein, 1978, Accumulation of lysophosphoglycerides with arrhythmogenic properties in ischemic myocardium, *J. Clin. Invest.* 62, 546
- Thandroyen, F.T., A. C. Morris, B. Hagler, B. Ziman, L. Pai, J.T. Willerson and L.M. Buja, 1991, Intracellular calcium transients and arrhythmia in isolated heart cells, *Circ. Res.* 69, 810
- van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:571–575

- Wan, J. M. F., Haw, M. P., Blackburn, G. L. (1988): Nutrition, immune function, and inflammation: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society*, 48, 315-335
- Woodley, S.L., H. Ikenouchi and W. H. Barry, 1991, Lysophosphatidylcholine increases cytosolic calcium in ventricular myocytes by direct action on the sarcolemma, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 23, 671
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron E et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825–1833

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.03.1991. u Zagrebu. Osnovnu školu završila sam u Varaždinu. Iste godine završila sam i Osnovu glazbenu školu u Varaždinu, smjer klavir. 2006. godine upisala sam Prvu gimnaziju u Varaždinu, opći smjer. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja razvila sam poseban interes za biomedicinsko područje te sam svoje daljnje obrazovanje željela nastaviti na Medicinskom fakultetu. Nakon završetka srednje škole i položene Državne mature s odličnim uspjehom, 2010. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Kroz godine studiranja razvila sam poseban interes za područje kardiologije te se nadam da će se moja daljnja profesionalna karijera uspješno krenuti u tom smjeru.

Aktivno govorim i pišem engleski i njemački jezik.